ترجمه فا

TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

مروری بر مطالعات آندروژن و استروژن در مراحل اولیه زندگی ماهی: اثرات بر روی ژن وکنترل هورمونی تمایز جنسی

چکیده :

ماهی های استخوانی در میان مهره داران بسیار منحصر به فرد هستند از این جهت که جنسیت فنوتیپی یا شروع وارونگی جنسی را می توان به آسانی با تیمار های هورمونی تغییر داد در سال های اخیر، محققان به تازگی اقدام به گزارش غلظت های هورمون های طبیعی و سنتتیک در محیط کرده اند. اگرچه غلظت ها بسیار پایین هستند(بر حسب قسمت در تریلیون تا قسمت در میلیارد)، آن ها به دلیل قدرت بالای هورمون های سنتتیک و خساسیت بالای ماهی های استخوانی به خصوص در مراحل اولیه زندگی به مواجهه هورمونی، مورد توجه بوده اند. در این مقاله مروری ما بر تمایز جنسی ماهی های استخوانی و شیوه تاثیر پذیری این فرایند ها در مراحل اولیه زندگی توسط هورمون های محیطی که موجب الوده سازی محیط های آبی می شود تاکید داریم. ما ابتدا به بررسی اطلاعات بر روی منابع و غلظت های هورمون ها در محیط پرداخته و سپس به خلاصه سازی وضعیت دانش در مورد تمایز جنسی در ماهی های استخوانی از جمل اطلاعات و ژن ها(cyp19, dmrt1, sox9و foxl2) می پردازیم. در نهایت خلاصه ای از مطالعات انجام شده به بررسی اثرات اندروژن ها و استروژن ها بر روی تمایز جنسی پس از مواجهه با جنین ماهی ها و لاور ان ها و ایده های تحقیقات اینده ارایه خواهدپرداخت

کلمات کلیدی : تمایز جنسی؛ تعیین جنسیت؛ ماهیان استخوانی؛ مواد شیمیایی اخلال کننده غدد درون ریز ؛ هورمون؛ بیان ژن؛ dmrt1؛ cyp19؛ SOX9؛ foxl2

مقدمه

نگرانی رو به رشدی در خصوص هورمون ها در محیط وجود دارد. دلیل این است که هر دو هورمون های سنتتیک و طبیعی در محیط های آبی شناسایی شده اند. منابع اصلی هورمون ها شامل رواناب ها و فاضلاب حیوانی می باشند که به عنوان کود استفاده شده و یا به اب های ازاد وارد می شود. حتی در غلظت های پایین(قسمت در تریلیون یا میلیارد)، استروژن ها و اندروژن های سنتتیک دارای پتانسیل بالایی در ماهی های

استخوانی به خصوص در مراحل اولیه رشد می باشند. ماهی ها به عنوان ارگانیسم های مدل برای مطالعه اثرات اندروژن و و استروژن استفاده می شوند با این حال بیشتر این تحقیقات در ماهی های بالغ انجام شده اند. منابع کمی در خصوص اثرات این هورمون ها بر روی ماهی ها در مراحل اولیه زندگی وجود دارد به خصوص در دوره های با حساسیت بالا نظیر تمایز جنسی.

هدف این مقاله بررسی و تعیین این است که در مورد اثرات هورمون های محیطی بر روی مراحل اولیه زندگی ماهی چه اطلاعاتی وجود دارد از جمله نتابع هورمون ها و شیوه های عمل هورمون ها. ما ابتدا به بررسی وضعیت هورمون ها در محیط و منابع بالقوه آن ها از جمله منابع ماهیی و حیوانی پرداختیم. در ابتدا به بررسی وضعیت دانش تعیین و تمایز جنسی در ماهی های استخوانی تحت تاثیر هورمون های محیطی می پردازیم. در نهایت خلاصه ای از مطالعات انجام شده به بررسی اثرات اندروژن ها و استروژن ها بر روی تمایز جنسی پس از مواجهه با جنین ماهی ها و لاور ان ها و ایده های تحقیقات اینده ارایه خواهدپرداخت

هورمون های طبیعی و سنتتیک در محیط

منابع انسانی

یک خلاصه ای از اطلاعات در خصوص هورمون های استروییدی در این مقاله در جداول 1 و 2 نشان داده شده است. یکی از منابع اطلاعاتی اصلی ، مربوط به کارخانه های تصفیه فاضلاب می باشد. زنان طیف وسیعی از استروژن های طبیعی را ترشح می کنند و زنان حامله، پس از قاعدگی و یائسگی به ترتیب 3115، 6.7 و 3.6 میکرو گرم استرادیول در هر روز ترشح می کنند. مردان تستوسترون (T)، دی هیدروتستوسترون، آندروستندیون و اندرسترون را به میزان 81 میکروگرم در روز ترشح می کنند.(لیو و همکاران 2009). اگرچه مطالعات نشان داده است که کارایی حذف مرحله ای در کارخانه های تصفیه ای بیش از 99 درصد است، فاضلاب دارای غلظت های هورمونی غیر ایمن می باشند(چیمریان و همکاران 2007). نتایج بدست امده توسط سیچمیرانو همکاران(2007) نشان داده است که فرایند های درمانی از محیط های رشد معلق (فاضلاب فعال) استفاده می کنند و در حذف استروژن ها از فاضلاب موثر تر از بیو فیلم های استایتک هستند(بستر های آکنده). لیو و همکاران(2009) یک مروری را بر روی استروژن ها و اندروژن ها در فاضلاب swwtp در کشور های مختلف انجام داده اند. مرور ان ها نشان داده است که امریکا دارای بیشترین غلظت اندرو استرودیون ها می باشد(بیش

از 7720 نانوگرم بر لیتر) و غلظت های T مشابه با موردی است که در کانادا مشاهده شده است و غلظت های استروزن بالاتر از 49، 20 و 140 نانوگرم بر لیتر برای استرون17β-E2 ,(E1) و استرودیول (E3)بوده است. مراکز بهداشت و درمان تولید هور مون های زیادی می کنند که منجر به SWWTP به دلیل ترشح بیماران و نیز پسماند های دارویی می شود. ناکرانیک و همکاران(2010) پی برده است که یک بار حجمی از هورمون های تولید شده 92 میلی گرم در روز مطرح بوده است و این شامل بیش از 65 درصد کل بار است. استروژنیته بالقوه فاضلاب های بیمارستانی حدود 130 ng l-1 همانند 17β-E2 است. سیمیرجان و همکاران(2007) غلظت عهای بالاتر 17β-E2 را در فاضلاب در بیمارستان ها در مقایسه با دو منبع فاضلاب دیگر گزارش کرده اند. با این حال نمونه ها تحت مطالعات اندروژنی قرار گرفته اند.

علاوه بر سهم و نقش هورمون ها در محیط از فاضلاب تصفیه شده، هورمون ها به محیط از فاضلاب تصفیه نشده با جریان های ترکیبی فاضلاب و یا کاربرد بیوسلید ها به اراضی کشاورزی وارد شده اند. پلیار و همکاران(2009) به بررسی سهم CSO در بار های هورمونی در المان با جریان نمونه CSO و یک SWWTP پرداخته اند. آن ها نمونه ها را در هیدروگراف در طی 11 سیل جمع اوری کرده و بار های ,17α-ethinylestradiol (EE2) 17β-E2 و E1 را به ترتیب بیش از 122، 78 و 274 میلی گرم در هر رویداد اندازه گیری کردند. غلظت متوسط استروژن در جریان در این رویداد ها ca 5–6 ng l-1 برای EE2 و 17β-E2 a وnd E1 بوده است. لاندکون و همکاران(2010) مرور منابعی را برای شناسایی غلظت های مواد شیمیایی در بیو سولید ها یا مواد زیست جامد انجام دادند و استروژن های شناسایی شده در بیو سولید ها شامل 17β-E2 ,EE2وE1 با بازه 0.42-17، 0.31-49 و 150 میکرو گرم بر کیلوگرم و میانکین 4.01، 13.5 و 10.9 میلی گرم بر کیلوکرم بوده است. در 1998 میلادی، سازمان حفاظت محیط زیست نشان داده است که 2.8 میلیون تن بیو سولید به کار برده شده ست و براورد شده است که تا 2010، بیش از 8.2 میلیون تن ماده خشک را می توان به کار برد. از این روی در سال 2010، میانگین 0.23 تن استروژن وارد محیط از بیو سولید ها یا زباله های جامد شده است. ماکزیمم غلظت رواناب از خاک معمولا به ترتیب شامل 0.01، 0.03 و 0.24 میکرو گرم بر لیتر بوده است و E1 نیز فرار ترین هورمون و EE2 غیر فرار ترین هورمون بوده است.

جدول 1: فهرستی از استروژن ها و اندروژن های شناسایی شده در محیط. به جدول 2 برای منابع و غلظت های خاص زیست میحطی گزارش شده مراجعه کنید

منابع حیوانی

به دلیل تعداد روز افزون عملیات تغذیه حیوانی متمرکز(CAFO) در امریکا، کود حیوانی به عنوان یک تهدید بالقوه برای اکوسیستم های آبزیان محسوب می شود. هر ساله بیش از 100 میلیارد پوند کود حیوانی در امریکا تولید می شود و بیشتر آن در اراضی کشاورزی پخش می شود(USEPA 2000). این کود های حیوانی دارای هورمون های طبیعی و مصنوعی است و از این روی وارد محیطی می شود که در آن کود حیوانی به عنوان ماده غذایی به اراضی کشاورزی وارد خواهد شد. لانچ و همکاران(2001) براورد کرده اند که در امریکا، تولید سالانه کود بیش از 50 تن هورمون های اندروژنی و استروژنی بوده است و تقریبا همه استروژن ها توسط گاو های ابستن ترشح شده و و این که نیمی از اندروژن ها مربوط به گاو و گوساله ها و مرغ های گوشتی و تخم گذار بوده است. ترشح هورمون های سنتتیک ناشی از صنعت پرورش گاو بوده است. زیرا اداره غذا و دارو، استفاده از 5 استروییید را در ایمپلنت ها توصیه کرده است((β-E217، پروژسترون، T پروپیونات، ترنبانول استات و زرانول) که یک یا دو مورد آن ها در هر ایمپلنت استفاده می شوندکولوک و سلن 2008).

حضور هورمون های شناسایی شده در آب های آزاد سطحی تحت تاثیر CAFO توسط لی و کولوک و سلین(2008) بررسی شده است و در این جا در جدول 2 خلاصه گردیده است. ایروین 2001 اقدام به نمونه برداری آب از استخر ها در مزرعه پرورش گاو حاوی جمعیت ماهی و لاک پشت ها کرده اند. همه چهار استخر واقع در مزرعه حاوی غلظت های متوسط 17β-E2 بالاتر از منطقه کنترل در باغچه های گیاه شناسی بوده است. سوتو و همکاران(2004) نمونه ها را از یک استخر جمع اوری کرده و آن ها را از نظر اندروژن و استروژن تحلیل کرده اند. نتایج نشان می دهد که اندروژن های طبیعی مسئول 98.9 تا 99.9 درصد فعالیت اندروژنیک در نمونه ها بوده اند و این که غلظت ها با افزایش فاصله از محل پرورش گاو ها کاهش یافته است. فعالیت های استروژنیک در دو منطقه نمونه برداری بالادست دارای اثر منفی بالایی بر روی سلول های هدف در ارکانیسم های هدف می باشد. استرون عامل اصلی 46 درصد فعالیت استروژنیک کل بوده و محققان به این نتیجه رسیده

اند که بیشتر فعالیت های استروژنیک ناشی از استفاده از علف کش ها و سایر ترکیبات تحلیل شده هستند(سوتو و همکاران 2004).

جدول 2: غلظت های هورمون در آب سطحیو منابع آن ها

ترکیب	انحراف معیار و میانگین	(ng l^{-1})	منبع	منابع
استروژن ها				
اتینیل استرادیول -17α	28.6 (3.1)		SWWTP	Duong *et al.* (2010)
	6 (—)		CSO/SWWTP	Pailler *et al.* (2009)
	4.3 (0.6)		SWWTP	Duong *et al.* (2010)
	0.04 (—)		SWWTP	Baronti *et al.* (2000)
استرادیول -17β	84.3 (117)		CAFO*	Chen *et al.* (2010)
	5 (1)		CSO/SWWTP	Pailler *et al.* (2009)
	3.0 (NR)		SWWTP	Borch *et al.* (2009)
	1.8 (0.13)		Cattle feedlot	Irwin *et al.* (2001)
	1.7 (0.3)[b]		SWWTP	Kolok *et al.* (2007)
	0.52 (NR)		Dairy cattle and ewes	Matthiessen *et al.* (2006)
	0.4 (NR)		SWWTP	Borch *et al.* (2009)
	0.29 (0.15)		Cattle feedlot	Irwin *et al.* (2001)
	0.11 (—)		SWWTP	Baronti *et al.* (2000)
استرون	393 (452)		CAFO*	Chen *et al.* (2010)
	46.4 (53.8)		CAFO*	Chen *et al.* (2010)
	22.6 (NR)		SWWTP	Borch *et al.* (2009)
	9.31 (NR)		Dairy cattle and ewes	Matthiessen *et al.* (2006)
	7.4 (2.2)[b]		SWWTP	Kolok *et al.* (2007)
	6 (5)		CSO/SWWTP	Pailler *et al.* (2009)
	1.7 (NR)		Cattle feedlot	Soto *et al.* (2004)
	1.5 (—)		SWWTP	Baronti *et al.* (2000)
	1.4 (NR)		SWWTP	Borch *et al.* (2009)
	0.10 (NR)		Pregnant beef cattle	Matthiessen *et al.* (2006)
Estriol	82.5 (69.6)		CAFO*	Chen *et al.* (2010)
	11.1 (NR)		SWWTP	Borch *et al.* (2009)
	2.7 (52.5)		CAFO*	Chen *et al.* (2010)
	2.4 (NR)		SWWTP	Borch *et al.* (2009)
	0.8 (NR)		SWWTP	Borch *et al.* (2009)
	0.33 (—)		SWWTP	Baronti *et al.* (2000)
اندروژن ها				
ترنبولون -17β	7 (NR)		Cattle feedlot	Durhan *et al.* (2006)
	5 (NR)		Cattle feedlot	Durhan *et al.* (2006)
	0.002 (NR)		Cattle feedlot	Soto *et al.* (2004)
	0.001 (NR)		Cattle feedlot	Soto *et al.* (2004)
ترنبولون-17α	50 (NR)		Cattle feedlot	Durhan *et al.* (2006)
	5 (NR)		Cattle feedlot	Durhan *et al.* (2006)
	0.035 (NR)		Cattle feedlot	Soto *et al.* (2004)
	0.005 (NR)		Cattle feedlot	Soto *et al.* (2004)
تستسرون	1.8 (1.7)[b]		Cattle feedlot	Kolok *et al.* (2007)
	0.9 (0.3)[b]		SWWTP	Kolok *et al.* (2007)
	0.6 (0.3)[b]		Cattle feedlot	Kolok *et al.* (2007)
دیهیدروتستسترون	3 (NR)[c]		SWWTP	Thomas *et al.* (2002)
	9 (NR)[c]		SWWTP	Thomas *et al.* (2002)
اندروستروندیون	21 (0.8)[b]		Cattle feedlot	Kolok *et al.* (2007)
	5.3 (0.4)[b]		SWWTP	Kolok *et al.* (2007)
	3.7 (NR)		SWWTP	Borch *et al.* (2009)
	3.5 (2.2)[b]		Cattle feedlot	Kolok *et al.* (2007)
	1.9 (NR)		SWWTP	Borch *et al.* (2009)
	0.2 (NR)		SWWTP	Borch *et al.* (2009)
اندروستسترون	1.7 (NR)		SWWTP	Borch *et al.* (2009)

بسیاری از مطالعات محیطی انجام شده بر روی داده ها به بررسی نقش کود حیوانی در ازاد سازی هورمون ها در محیط پرداخته است. با این حال، سناریوی واقع گرایانه شامل حضور انواع مختلف CAFO می باشد(طیور،

خوگ و گاو). چن و همکاران(2010) اقدام به نمونه برداری از هشت محل در سیستم تحت تاثیر CAFO حاوی مرغ گوشتی و تخم گذار و نیز گاو و خوک کرده اند. نتایج نشان داد که اگرچه غلظت استروزن با افزایش فاصله از CAFO کاهش می یابد، معادل های $17\beta\text{-}E_2$ بالا تر از $10\ ng\ l^{-1}$در همه نمونه ها بوده است که نشان می دهد حضور آن ها اثرات قابل توجهی بر روی موجودات هدف نظیر ماهی دارد. این محققان غلظت های استروزن بالایی را در طی زمستان نسبت به بهار نشان داده اندکه به فعالیت میکروبی کم تر و اثرات رقیق سازی کم تر نسبت داده شده است.

گال و همکاران(2011) به تحلیل 2800 نمونه جمع اوری شده در 2009 از ایستگاه های پایش کشاورزی در ایندیانای مرکزی در 15 کیلومتر لافیت پرداخته اند. جزییات مربوط به روش های نمونه برداری در مطالعه گال و همکاران(2010) ارایه شده است. اراضی دریافت کننده کود بیشتر با طلیسه ها، طیور و گاو های شیری و گوشتی بوده اند. اندروژن های سنتتیک در 10 درصد نمونه ها شناسایی شده اند. اراضی تحت تاثیر فاضلاب مرغ، بیشترین غلظت زهکشی E_1 و $17\beta\text{-}E_2$ را داشته اند، در حالی که اراضی دریافت کننده فاضلاب گاو گوشتی و شیری دارای غلظت های بالایی از $17\alpha\text{-}E_2$ است. برعکس گفته چن و همکاران(2010)ف غلظت های استروژن چریان در بهار و تابستان به دلیل زمان بندی استفاده از فاضلاب مرداب متغیر بود. این تحقیقات نشان می دهد که زهکشی نقش مهمی در خروج هورمون ها از اراضی کشاورزی به اب های سطحی ایفا می کند.

مقایسه بین منابع انسانی و حیوانی

جدول 2 خلاصه ای از غلظت های هورمون های مشاهده شده در آب های سطحی تحت تاثیر منابع مختلف هورمون را نشان می دهد. غلظت ها بسیار متغیر هستند و سایر مطالعات غلظت های هورمون مشابه را نشان داده اند که منبع آنCAFO و SWWTP است(برانتی و همکاران 2000، کول.وگ و همکاران 207ف سوتو و همکاران 2004).

استروژن های سنتتیک EE_2 با منابع انسانی ارتباط دارند زیرا این ترکیب در قرص های کنترل موالید استفاده می شود. سایر هورمون های سنتتیک نظیر ترنبولن با منابع حیوانی ارتباط دارد زیرا آن ها متابولیت های استات ترنبولون می باشند که یک اندروزن افزایش رشد در گاو ها است

سهم نسبی حیوان انسان در حضور هورمون ها در آب های سطحی مشخص نیست و اگرچه براورد شده است که کاربرد هورمون های حیوانی بیش از 200 برابر استروژن های وارده به محیط نسبت به بیو سولید ها یا پسماند های انسانی بوده است.(لانک و همکاران 2002، USEP 1999). با این حال میزان هورمون های انسانی ثابت تر از هورمون های دامی است زیرا عوامل کنترل کننده زیادی برای انتقال هورمون های حیوانی به جای دامی وجود دارد. عوامل اصلی کنترل ورود هورمون ها به محیط،وقوع هم زمان چند رویداد و انتشار فاضلاب است. عوامل موثر بر ورودی هورمون های وارد شده به محیط حیوانی به خوبی درک نشده است. مطالعات ازمایشکاهی نشان داده است که فرایند های جذب و تجزیه نسبتا سریعا هستند و این نشان می دهد که حرکت هورمون ها در محیط محدود است(لوکاس و جونز 2006، زوان و یانک 2004) لازم به ذکر است که مطالعات میدانی بیشتری برای بررسی عوامل محیطی لازم است که کنترل کننده سر انجام و انتقال هورمون های حیوانی است.

به طور خلاصه، ورود هورمون ها به محیط ناشی از منابع حیوانی و انسانی با غلظت های بالا رخ داده و این تهدیدی برای موجودات آبزی حساس است. غلظت های زیست محیطی به شدت متغیر می باشد. بسیاری از مطالعاتف انحراف معیار بالایی را نشان داده اند و این نشان دهنده تغییرات زیاد هورمونی در غلظت های مختلف است. زمان بندی فعالیت های انسانی از جمله استفاده از بیو سولید ها و کود حیوانی در اراضی کشاورزی و تخلیه هورمون ها به منابع آبی از فاضلاب های تسویه شده یا نشده بر تغییر پذیری زمانی غلظت های هورمون اثر داشته است. با این حالف تغییرات فصلی بارندگی و دما نیز بر غلظت های هورمون اثر دارد و این موجب تغییر در ترکیبات شده و توان تفکیک عوامل کنترلی بیو ژئو شیمیایی، هیدرولوژیک و انسانی را سخت تر ساخته است. درک نقش این فرایند ها در رفتار های هورمون ها در محیط به ما امکان پیش بینی اثرات کوتاه و بلند مدت را بر روی اکوسیستم های حساس داده است.

مروری مختصر بر تعیین جنسیت و تفکیک جنسیت در ماهی ها

تعیین جنسیت و تفکیک جنسیت اصطلاحات مشابهی هستند با این حال اشاره به فرایند های متفاوتی دارند تعیین جنسیت به معنی نیرو های محیطی و ژنتیکی موثر بر ماده یا نر بودن ماهی استف در حالی که تفکیک جنسیت به معنی فرایند های سلولی و مولکولی می باشد که موجب می شود تا غده خای جنسی به طور ژنتیکی و محیطی رشد کنند. هر دوی این عوامل موثر بر تعیین جنسیت در ماهی ها امکان دست ورزی جنسی و نیز

پتانسیل وارونه شدن جنسی را می دهد که در پستانداران و پرندگان معمول نیست. در واقع، تعیین جنسیت در ماهیان استخوانی ا توجه به بیشتر کونه های کاریوتیپ بندی شده بدون کروموزوم های جنسی به شدت سخت است(دلوین و ناگامی 2002). به علاوه با نزدیک به 25000 گونه ماهی، همه اشکال تعیین جنسیت ژنتیکی در این مهره داران انجام شده است که از روش های مونئژتیک تا روش های پلیژنیک متغیر بوده است و ماهی های هتروگامتی در برخی از گونه ها (XX/XY) یا هتروگامتی (ZZ/ZW) بوده است. اعضای این دسته از مهره داران طیف وسیعی از الگو های جنسی از هرمافرودیت تا گنوکریسم را نشان داده اند.

در پستانداران، ژن کروموزوم Y(sry) به صورت ژن تعیین کننده نر بودن مطرح شدهاست(سینکلیر و همکاران 1990). این بر روی کروموزوم y قرار گرتفه است و نبود این منطقه می تواند منجر به ماده xx شود. این ژن متعلق به دسته ای از ژن ها است که با گروه با فراریت بالا یا ژن های sox ارتباط دارد در طی توسعه تستیکولی در موش، Sry ، موجب تمایز پیش ساز های سلول به سلول های سرتولی می شود(کاپکن و همکاران 1991). در ماهی های استخوانی، تنها گونه های دارای مکانیسم تعین حنسیت، شامل مداکای ژاپنی (Oryzias latipes) است. در مدااکا، ژن dmy بر روی کروموزوم y موجود است. این به صورت اولین ژن تعیین جنسیت نر در ماهی استخوانی شده است.(ماستودا و همکاران 2002).

دما، اسیدیته و تعاملات اجتماعی بر جنسیت فنوتیپی در گونه های مختلف ماهی دارد. اولین مطالعهکشف تعیین جنسیت، تحت کنترل هر دو ژنوتیپ و دما ، نزدیگ به سی سال پیش در ماهی سیلورساید اتلانتیک گزارش شده است(مانور و کینارد 1981). ماهی فلاندر ژاپنی (olivaceus Paralichthys) و تیلاپیای نیل (Oreochromis niloticus) نمونه های اضافی از ماهی های استخوانی می باشند که تعیین جنسیت دما TSD با ماده های تغییر جنسیت داده گزارش شده است(دیکاتا و همکاران 2001، کیتانو و همکاران 2000). مکانیسم اصلی TSD مربوط به مهار بیان اروماتاز cup19 بوده ومنجر به نر شدن گردیده است افزایش بیان در تخمدان ها در دنا های ماده کننده وجود دارد(بارولیر و داکتو 2001، کاروب و همکاران 2007). این موید اعمیت این انزیم و استروژن در تمایز تخمدان در استخوان ماهی ها است.

تغییرات جنسیت کنترل شده اجتماعی یکی از بارز ترین مثال های تعیین جنسیت محیطی است(گادوین 2009). این را می توان در خانواده های مختلف ماهیان ریف های آهکی گزارش شده است که در آن حذف

نرهای غالب موجب ایجاد تغییر جنسبت در بزرگ ترین ماهی ها شده است. فرضیه مزیت اندازه برای درک تغییرات جنسیت در ماهی های استخوانی مطرح شده است. این نشان می دهد که تغییر جنسیت زمانی مطلوب است که یک فرد به طور کارامد تولید مثل جنسی انجام دهد(وارنر 1975). علاوه بر اتدازه افراد نسبت به سایرین در گروه اجتماعی، عوامل دیگر بر زمان بندی تغییر جنسیت اثر داشته است از جمله نسبت جنسی گروه و نیز تنوع مکانی(ماندی و همکاران 2006).

ژن های دخیل در تعیین و تفکیک جنسیت

در پستانداران، تفکیک جنسیت ناشی از فعل و انفعال بین تعداد زیادی از انواع سلول ها و شبکه های ژن ها بوده اند و این در یک دوره زمانی محدود صورت گرفته است. اگرچه جنسیت گرایی و زمان بندی بیان برخی از ژن ها میان گونه ها متغیر است با این حال بییشتر آن ها متفاوت است و از این روی بیان مشخصه در یک دوره تمایز جنسیتی بوده است(بارون و همکاران(2005). داده های اخیر تولید شده در طی ده سال اخیر موید این بوده است که در ماهی های استخوانی ژن های دخیل در فرایند به خوبی حفظ شده اند (افیق و همکاران 2009). همان طئور که در زیر گفته شده است، این ژن های مربوط به خانواده های مختلف از جمله فاکتورهای رونویسی و پروتئین سلول زایا، تنظیم کننده آپوپتوز، آنزیم استروئیدساز، هورمون ها و عوامل رشد و همچنین گیرنده ها است.

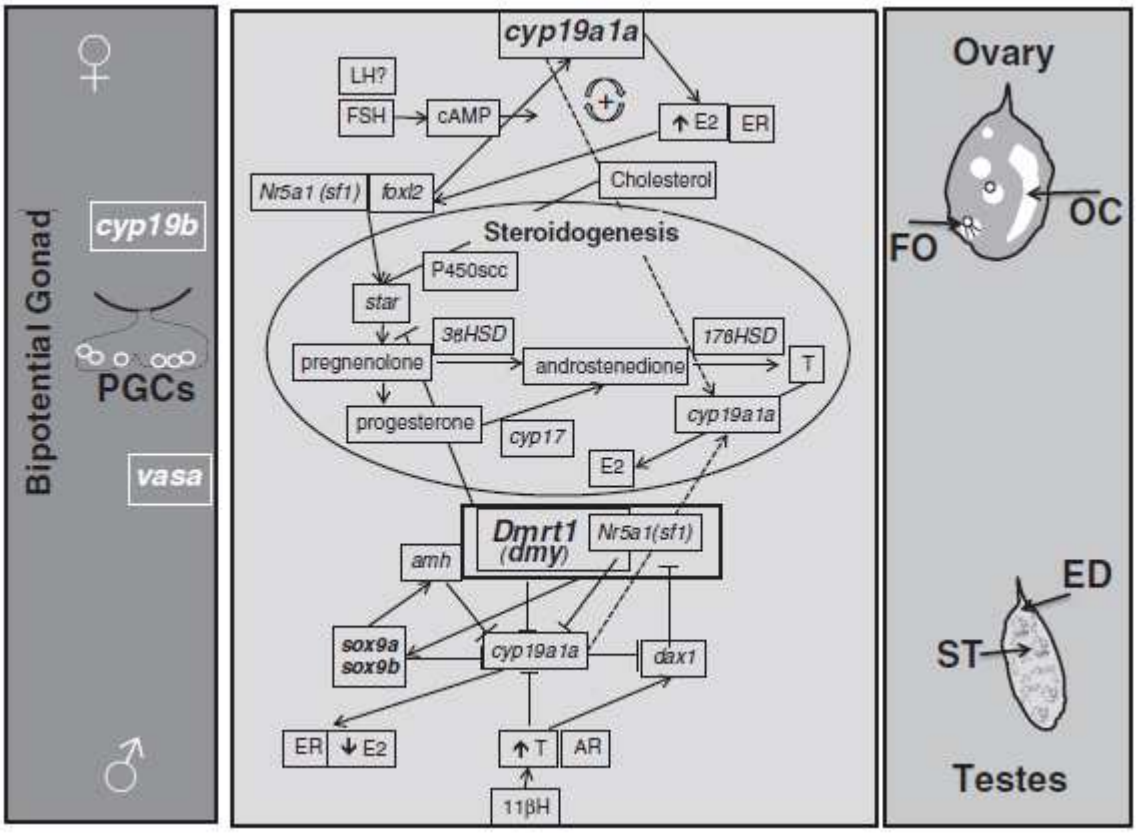
Cyp19 (سیتوکروم P450 19)

Cyp19 برای کد گذاری انزیم های استرودیوژنیک ، اروماتاز استفاده می شود که عامل اصلی کاتالیز اروماتیزاسیون اندروژن ها برای استروژن ها می باشد. این یک کلیدی در تمایز تخمدانی در همه ماهی های استخوانی مطالعه شده است(کیتاتو و همکاران 1999). نقش آن در تمایز تخمدانی در مطالعات مختلف بارو ماهی با بازدارنده های Cyp19 گزارش شده است که نشان دهنده توقف مهار بیو سنتز استروژن و القای معکوس شدن جنسیت ماهی ها را به ماهی های فنوتیپی می باشد و از این روی قابل مقایسه با ماهی ها در مراحل اولیه رشد ماهی است(فانسک و سنگر 2004، کایدن و همکاران 1999ف کیاتونو وهمکاران 2000،کابایشای و همکارای 2003، کوان و همکاران 2000، پیفر و همکاران 1994).

دو ایزو فرم از این ژن در ماهی های استخوانی شناسایی شده است Cyp19b که بیشتر در مغز بیان می شود و Cyp19b که یک غده جنسی است(بالکوز و پیفر 2004، کولارد و تاکادساکا 1997، چانگ وهمکاران 2005). از همه گونه های بررسی شده تا کنون، ماهی های استخوانی برای سطوح بالای بیان Cyp19b وجود داشته است که می تواند به سطوح بالای بزرگی برسد (کالارد و همکاران 2001). حتی در ماهیان استخوانی Cyp19b نزدیک به 10 برابر بیشتر از ایزوفرم تخمدانی است. بر خلاف Cyp19a mrna، که در تخمدان ها بیان می شود، cyp19b mRNA به دشت در مغز حیوانات نر بیان می شود و حیوانات با تولید جنسی نیز با دی مورفیسم جنسی مواجه می شوند(فانسک و سنکر 2004، کاو.ن و همکاران 2001)

از حیث الگو های زمانی بیان،Cyp19b در طی رشد جنینی زود تر از Cyp19a بیان می شود. برای مثال در گور خر ماهی Danio rerio ،cyp19b , یکی از ابتدایی ترین ژنهای ترجمه شده در طی رشد است.cyp19a می تواند دیرتر بیان شودو از این روی در تیلاپیای نیل، و قزل الای رنگین کمان، اروماتاز در تخمدان ها قبل از نشان دادن اولین علایم بافت شناسی بیان شده اند. نتیجه نهایی و بهبود بیان cyp19b و فعالتی آن مربوط به بیو سنتز نورواستروژن است. و به این ترتیب انکان بررسی نقش سیگنال استروژن برای توسعه جنسی وچود دارد(کالارد 2001)

تاثیر بر روی هورمون ها بر رویتمایز و تفکیک جنسیتی ماهی های استخوانی به طور گسترده ای مطالعه شده است(شیلا 1995). بدیهی است که استروزن ها برای تمایز تخمدانی مهم است. به علاوه، cyp19a کنترل کننده تعیین جنسیت ماهی های استخوانی با تنظیم سنتز استروژن است(جانک و همکاران 2005). دو ایزو فرم از این ژن در ماهی های استخوانی شناسایی شده است Cyp19b که بیشتر در مغز بیان می شود و Cyp19b که یک غده جنسی است(بالکوز و پیفر 2004، کولارد و تاکادساکا 1997، چانگ وهمکاران 2005). از همه گونه های بررسی شده تا کنون، ماهی های استخوانی برای سطوح بالای بیان Cyp19b وجود داشته است که می تواند به سطوح بالای بزرگی برسد(کالارد و همکاران 2001). حتی در ماهیان استخوانی Cyp19b نزدیک به 10 برابر بیشتر از ایزوفرم تخمدانی است. بر خلاف Cyp19a mrna، که در تخمدان ها بیان می شود، cyp19b mRNA به دشت در مغز حیوانات نر بیان می شود و حیوانات با تولید جنسی نیز با دی مورفیسم جنسی مواجه می شوند(فانسک و سنکر 2004، کاو.ن و همکاران 2001)



شکل 1 : نمودار نشان دنده ژن های دخیل در تمایز و تفکیک جنسی در یک ماهی استخوانی. به متن برای کسب اطلاعات بیشتر در خصوص ژن ها مراجعه کنید. توجه کنید که این یک گونوکوریست در گروه تاکسونومیک ماهی ها با دی مورفیسم بیان ژن مکانیسم های تنظیم کننده است.D = مجرای وابران ، FO = فولیکول، OC = حفره تخمدان، PCGS = سلولهای جنسی کهن، ST = لوله های اسپرم ساز.

با این وجود، حضور سه عنصر پاسخ Camp در منطقه Cyp19b می تواند پتانسیلی را برای تنظیم رونوشتی این انزیم از طریق هورمون تحریک کننده فولیکول FSH مشابه با پستانداران فراهم کند(کازتو و همکاران 2001).

چندین ژن در تنظیم رونویسی Cyp19A و در عین حال سنتز استروژن نقش داشته اند. در ماهی فلاندر ژاپنی، یک کونه نشان دهنده TSD، گنادوتروپین (FSH) سیگنالینگ و foxl2 یک نقش مهمی در تنظی رونوشتی Cyp19A در طی تمایز جنسی ایفا می کند(یاماکوچی و همکاران 2007). در تیلاپیا، منطقه ژن Cyp19A دارای مناطق پیوندی foxl2، SF1 (در حال حاضر Nr5a1)، WT1-KTS، و SRY، می باشد که همه آن ها عوامل تعیین جنسیت در پستانداران هستند(چانک و همکاران 2005). در مداکا، dax1، موجب تنظیم کاهشی

ad4bp/sf1وfoxl2- و بیان cyp19a در فولیکول های تخمدانی می شود. همانند پستانداران در گور خر ماهی، هورمون ضد مولری یک تنظیم کننده منفی cyp19a است. اطلاعات بیشتر را می توان در زیر یافت

Dmrt1 (دو جنسی و MAB-3 وابسته به ژن 1) و DMY

Dmrt1 یک عضوی از خانواده های ژنی عوامل رونویسی می باشد که دارای یک دامنه پیوندی DNA انگشت مانند با تشابه بالا به پروتین هایی است که در تعیین جنسیت مگس سرکه و نیز کرم الگانس نقش دارند. در پستانداران، این به عنوان یک محل تنظین کاهشی در فرایند تعیین و تفکیک جنسیت عمل کرده و در پایین دست Sry قرار دارد(ریموند و همکاران 2000). Dmrt1 نقش مهمی در غدد جنسی نر چندین ماهی داشته است (گوان و همکاران 2000، هی و همکاران 2003، لیو و همکاران 2007، مرکارد و همکاران 2000) و در برخی از موارد چندین ایزو فرم شناسایی شده است (گایو و همکاران 2004، 2005، هوانک 2002). Dmrt1 در سلول های سرتولی پس از تمایز تستیکولار بیان شده و نقش مهمی در تکثیر اسپرمانولوژیگی ایفا می کند. در الگو های موقت بیان ژنف این موارد در قزل الای رنگین کمان و تیلاپیا کزارش شده است و بیان Dmrt1 در غده های جنسی نر در طی تمایز قابل اندازه گیری بوده است(بارون و همکاران 2005، ایریی و همکاران 2008، مرچاند و همکاران 2000). بر عکسف بیان Dmrt1 در گور خر ماهی در سلول های زایشی تخمدانی مشاهده شده است و از این روی بیان آن با تمایز تخمدانی در برخی گونه های ماهی ارتباط دارد(کایو 2005).

در تیلاپیای نیل، Dmrt1،موجب تنظیم بییان چندین ژن دخیل در تمایز جنسی می شود(وانگ و همکاران 2010).برای مثال این قادر به مهار adbp/sf1 and foxl2و رونویسی cyp17 شده استبا این حال قادر به فعال سازی cyp11a و cyp11b است. از این روی Dmrt1 نه تنها موجب تولید فنوتیپی نر از طریق تنظیم کاهشی اروماتاز می شود و بلکه از طریق تغییر مسیر های استروییدی به سمت تولید اندروژن می شود(وانگ و همکاران 2010).

در مداگای ژاپنی، ژن تعیین جنسیت نر، یک نسخه رونوشت شده از Dmrt1 موسوم به dmrt1bYاست(موستارد 2005، موستارد و همکاران 2007، ناندا و همکاران 2002 و این به عنوان یک معادل مهره دار غیر استاندارد از ژن Sry تعیین کننده جنسیت مطرح بوده است). در مداکاف این ژن با رویداد های کپی و رونویسی قطعه اتوزوم حاوی dmrt1a بوده است که به کرووزوم دیگر وارد شده و در نهایت به یک ژن کارکردی با y

تبدیل می شود. موتاسیون این ژن منجر به ماده های با تغییر جنسیت xy می شود(ماستادو و همکاران 2002). در کاداکایجنین xy، Dmy در هسته سلول های سوماتیک بیان می شود و سلول های سرتولی نیز در تمایز مورفولوژیکی تست ها، تعیین شده است(کابایاشی و همکاران 2004، کاستودا 2005). با این حال این نشان می دهد که dmy به صورت تنظیم کننده رونوشتی برای توسعه PGC قبل از تمایز جنسی در نظر گرفته می شود(کابایاشی و همکاران 2004). با این حال این ژن در همه ماهی هایدیگروجود ندارد از جمله گونه های اریزاس و لذا می توان این طور نتیجه گرفت که رونویسی آن اخیرا در تکامل جنس Oryziasگزارش شده است و به وضعیت ژنتعیین کننده جنس نر تنها د رلاین مداکا دست پیدا کرده است(کاندا و همکاران 2003).

SOX9 (HMG SRY مربوط به باکس 9)

SOX9 یک عضوی از خانواده SOX عوامل رونویسی بواه و دارای یک ژن بزرگ اثر DNA امینو اسیدی موسوم به دامنه HMG است. در پستانداران SOX9 یکی از ابتدایی ترین ژن هایی است که در سلول های پری سرتولی غدد جنسی تنظیم افزایشی می شود و از این روی آن ها را می توان در سلول های واژنی زنان تا زمان بیان SRY یافت که در ان بیان در تخمدان ها متوقف می شود ولی در سلول های سرتولی ثابت باقی مانده است. این خود با sf1(عامل استرژدیوژنیک) برای بیان افزایشی بیان omh(ارنانو و همکاران 1999، رودریگز ماری و همکاران 2005) ارتباط دالرد. در ماهی های استخوانی SOX9 ارتباط نزدیکی با بیضه دارد و از این روی سلول های بیان با SOX9 ارتباط مستقیمی با سلول ها دارد که به سلول های سرتولی تمایز می یابد(ناکوکورا و همکاران 2008، گی یان و همکاران 2007، رودریگوز و ماری و همکاران 2005، ناکاماسو و همکازان 1997، ویزانو و عمکاران 2007). در طی تمایز جنسی اولیه، یک الگوی دی مورفیک برای SOX9 در چندین ماهی تست شده است و بیان در ماهی های ماده گزارش شده است(ایرجی و همکاران ناکوموو و عمکاران 2005، ماموکورا و همکاران 2008، ویزانو و همکاران 2007).

تنظیم افزایشی در نر ها در مراحل بعدی رشد بیضه رخ می دهد. این نتایج نشان می دهد که SOX9 نقش مهمی در تعیین و تفکیک جنسی ایفا می کند. با این حال در رشد لوله های بیضه نقش داشته اند(ناکوموتو و همکاران 2005)Foxl2 (فاکتور رونویسی 2)

اعضای این گروه از عوامل رونویسی به خوبی حفاظت شده اند و معمولا نقش آن ها تنظیم تفکیک و تمایز جنسی سلولی است. Foxl2 یک ژن فاکتور رونویسی هلیکس فورک هد در تفکیک و تمایز سلول های گرانولوز ، رشد تخمدان و نیز حفظ عملکرد است. به علاوه این حود یکی از اولین نشانگر های تعیین تخمدان و تمایز در هره داران با بیان جنسی 100 برابر بین جنس های مختلف است(بارون و همکاران 2004، گاکت و همکاران 2003، ایرچی و همکاران 2008، لیو و همکاران 2007، ناکموکاتا و وانک 2004). در تیلاپیا و مداکا، بیان Foxl2 در سلول های سوماتیک حول سلول های زنده پس از تمایز و بیان گزارش شده است و از این روی فولیکول های ویتولوژینیک در ماده ها نیز گزارش شده اند. در تیلاپیای نیل، Foxl2 در اوایل در فرایند تمایز جنسی در مغز و غده هیپوفیز بیان می شود و این نشان دهنده تنظیم استرودژنز از طریق محور غده هیپوفیز و گوناد می شود(وانگ و همکاران 2004). اخیرا، کشف شده است که پروتین Foxl2 می تواند متصل به تمایز حنسی cype19a باشد این فعال سازی رونویسی در تیلاپیای نیل کزارش شده است. به طور مشابه، ماده های قزل الای رنگین کنمان با باز دارنده های اروماتاز، بیان Foxl2 تنظیم کاهشی شده است و این موید ارتباط مستقیم بین استروژن و بیان Foxl2در ماهی های استخوانی است(بارون 2004)

سایر ژن ها

یک سری از ژن ها به طور متمایز بین ماهی های نر و ماده بیان شده اند و نقش مهمی در تمایز جنسی در این گروه مهره داران ایفا می کند. آن ها در استرژنز نظیر پروتین تنظیمی حاد استرودژنیک,(StAR) cyp17a, cyp11a, 3βHSD و تنظیم کننده مفهوم بیوسنتز نقش دارند و ژن معکوس جنسی حساس به دوز (dax1)؛ گیرنده های هورمون جسم زرد مانند گیرنده های هورمون (LHR)؛ و فاکتور های رونویسی درگیر در تنظیم استروئید رونویسی آنزیم مانند Nr5a1، هورمون ضد مولرین (AMH، همچنین به عنوان اشتباه نامیده می شود) و یک ژن مرتبط با آن در مارماهی، مارماهی مربوط اسپرماتوژنز ماده (eSRS21) است.(بارون و گاینکن 2003، بارون و همکاران 2005، ناوکاکانو و همکاران 2007، ویزانو و همکاران 2007ف وون هافستن و همکاران 2001).

در پستانداران dax1 به عنوان یک تنظیم کننده منفی استرودونز از طریق باز دارندگی Sf1 در نظر گرفته شده است. نقش آن در تمایز جنسی در ماهی های استخوانی مشخص نیست. و این در حالی است که مداگا در اوایل دوره تمایز جنسی بیان شده است(ناکوکا و هکاران 2007).

Nr5a1عضو گیرنده های هسته ای ftz-f1 بوده و مرتبط با تعیین جنسیت در پستانداران است. در ماهی های استخوانی دو همولوگ کارکردی ff1b و ff1d شمناسایی شده اند(کای و چان 2000، وان هتسفن و همکاران 2001). آن ها در غده های جنسی نر باین می شوند ولی در تخمدان و هیپوفیز نیز بیان کردیده اند.

Ahm یک عضو گلیکوپروتین از فاکتور تبدیل β (TGF-β) می باشد و اولین بار توسطح سلول های سرتولی در بیضه ترشح شده و از این روی منجر به کاهش معبر مولرین و ترشح آن می شود (برینکر و همکاران 1990). علی رغم نبود معابر مولرین در ماهی های استخوانی، بیان ohm نه تنها در بیضه های نابالغ شناسایی شده اند، سلول های سرتولی در گونه های نر بوده و سلول های کرانولازای اوسیت از ماده های بالع مطلوب بوده است(رودریگز ماری و همکاران 2005). در تیلاپیا، قزل الای رنگین کمان و فلاندر، یک بیان دی مورفیک جنسی کزارش شده است و این نشان دهنده نقش این ژن در تگثیر و تمایز اسپرماتوژنی است(ایرجی و همکاران 2008، ویزانو و هنکاران 2007، و یاوشیا و همکاران 2004). حداقل در گور خر ماهی، این به طور مثبت توسط sox9 و به طور منفی توسط cyp19a بیان شده است(رودریکز و همکاران 2005)

عوامل رونویسی در رشد ادراری تناسلی به طور متفاوتی در ماهی های استخوانی ماده و نفر بیان شده است. WT1 (تومور ویلمز Supressor-1) را کد برای یک فاکتور رونویسی انگشت روی در توسعه سیستم ادراری حیاتی است. در پستانداران، جهش این ژن سرب به ناهنجاری ها در توسعه کلیه و غدد جنسی (Klamt و همکاران، 1998). آن را برای بیان SOX9 در طول توسعه بیضه مورد نیاز است (گائو و همکاران، 2006) و در مطالعات آزمایشگاهی نقش این ژن در تعیین جنسیت از طریق فعال سازی رونویسی از ژن SRY (حسین و ساندرز، 2001) پیشنهاد کرده اند. WT1 ارتولوگ، wt1a و wt1b، در ماهیان استخوانی ، با هر دو شکل و احتمالا هر دو در توسعه PGC شناخته شده است

در قزل الای رنگین کمان pax2a در رشد بیضه بیان شده و در تخمدان ها دیده نمی شود(بارون و همکاران 2005). اخیرا در مناطق پیوندی برای این ژن در توالی های پروموتور dmrt1 گزارش شده و این نشان می دهد که خانواده ژنی فوی در تمایز جنسی ماهی استخوانی نقش دارد(الفیک و همکاران 2009).

Ssb4، که یک هومولوگ از ژن gus می باشد برای تعیین سلول های جنسی شناسایی شده در گور خر ماهی لازم است که نقش مهمی در توسعه سلول ها ایفا می کند (لی و همکاران 2009). در این گونه از ماهی ها، فاکتور رشد انسولین نقش مهمی در رشد جنین دارد(شولتر و همکاران 2007).

در ماهی ماده قزن الای رنگین کمان، follistatin (fst), ovo11, inha, gdf9, nup62, sox23, sox24, bmp7, bcl2lb, fanclوgcl در طی تمایز تخمدانی بین شده و بیان دی مورفیک جنسی را نشان می دهد(بارون و همکاران 2005، ویزانو 2007). برخی از ژن های نر cldn11, fgf6 وinha هستند

اثرات هورمون های استروید بر روی مراحل اولیه رشد ماهی

مکانیسم های عمل هورمون

مکانیسم های تعیین جنسیت و معکوس شدن جنسیت در ماهی ها پیچیده است و در میان کونه های مختلف ماهی ها نیز متغیر می باشد. هورمون های برون ریز نیز مهم هستند زیرا آن ها موجب تغییرغدد جنسی می شود. هم چنین در بسیاری از ماهی های استخوانی، غدد قادر به حفظ پتانسیل زیستی پس از تفکیک جنسیت است(دلوین و ناگاشا 2002). این بدین معنی است که هورمون های برون ریز پتانسیل زیادی در فرایند های وارونگی جنسی دارد و همان طور گه کفته شد، برخی از مکانیسم های عمل هورمون ها شامل اثر متقابل مستقیم با گیرنده های هسته ای بوده و منجر به تغییرات بالقوه در بیان ژن ها در تعیین / تمایز جنسی و تغییرات هیپوفیز گناد (HPG) مکانیسم بازخورد محور شده است.

هورمون های استروییدی شامل هورمون های اب گریز کوچکی هستند که به غشا ها نفوذ می کنند و بر روی گیرنده های سلولی هسته اثر می گذارند. استرویید های جنسی از طریق اتصال به گیرنده ها از جمله گیرنده های استروژن و اندروژن و گیرنده های AR عمل می کنند(ساندرا و نورما 2010). بخش هایی از گیرنده های هسته ای وجود دارند که توسط عوامل رونویسی تنظیم شده توسط لیگاند تنظیم می شوند. MOA کلی مربوط

به هورمون استروییدی این است که می تواند وارد سلول شده و کمپلکسی را با گیرنده هورمون تشکیل داده و وارد هسته ای می شوند که در آن این کملپکس با DNA متصل شده و منجر به ترجمه MRNA و پروتین ها می شود. این ها منجر به پاسخ های فیزیولوژیکی خاص می شود. مواجهه با هورمون های زیست محیطی موجب اختلال در بیان طبیعی ژن ها در امایز جنسی می شود و به این ترتیب بیان *cyp19a* را کاهش می دهد و در نهایت اثر مردانگی را در پی دارد بر عکس $17\beta\text{-}E_2$موجب کاهش بیان *dmrt1* در نر ها شده و اثر ماده کننده دارد(مرچاند و همکاران 2000)

مواجهه به استرویید های جنسی برون ریز منجر به تغییراتی در بیان ER و AR می شود. ER به طور مثبت توسط استروژن ها کنترل می شود و از این روی امکان اطمیتان از وجود گیرنده های کافی و تغییرات در سطوح هورمون وجود دارد.در مطالعه ای توسط فیلتی و همکاران(2007)، EE2موجب تنظیم افزایشی Era در کبد و تنظیم کاهشی بیان ar در غده ها و بیان Era در تخمدان می شود. با این حال ER و AR در تخمدان و بیضه ها یک مسیر عالی برای بررسی اثرات هورمون های برون ریز بر روی فرایند های بیوشیمیایی در هر دو زن ها و مرد ها می شود. این گیرنده های هورمونی در برخی ز بخش ها بیان می شوند(متیو و کاتسفون 2003).

سنتز و آزاد سازی هورمون های استروژن به شدت تحت تاثیر مکانیسم های بازخورد از طریق محور HPG قرار دارد که به نوبه خود تحت تاثیر هورمون های جنسی طبیعی و سنتتیک است. یک سری از ژن ها به طور متمایز بین ماهی های نر و ماده بیان شده اند و نقش مهمی در تمایز جنسی در این گروه مهره داران ایفا می کند. آن ها در استرژنز نظیر پروتین تنظیمی حاد استرودژنیک(StAR),cyp17a, cyp11a, 3βHSD و تنظیم کننده مفهوم بیوسنتز نقش دارند و ژن معکوس جنسی حساس به دوز (dax1)؛ گیرنده های هورمون جسم زرد مانند گیرنده های هورمون (LHR)؛ و فاکتور های رونویسی درگیر در تنظیم استروئید رونویسی آنزیم مانند Nr5a1، هورمون ضد مولرین (AMH، همچنین به عنوان اشتباه نامیده می شود) و یک ژن مرتبط با آن در مارماهی، مارماهی مربوط اسپرماتوژنز ماده (eSRS21) است.(بارون و گاینکن 2003، بارون و همکاران 2005، ناوکاکانو و همکاران 2007، ویزانو و همکاران 2007ف وون هافستن و همکاران 2001).

یک خلاصه ای از اطلاعات در خصوص هورمون های استروییدی در این مقاله در جداول 1 و 2 نشان داده شده است. یکی از منابع اطلاعاتی اصلی ، مربوط به کارخانه های تصفیه فاضلاب می باشد. زنان طیف وسیعی از

استروژن های طبیعی را ترشح می کنند و زنان حامله، پس از قاعدگی و یائسگی به ترتیب 3115، 6.7 و 3.6 میکرو گرم استرادیول در هر روز ترشح می کنند. مردان تستوسترون (T)، دی هیدروتستوسترون، آندروستندیون و اندرسترون را به میزان 81 میکروگرم در روز ترشح می کنند.(لیو و همکاران 2009). اگرچه مطالعات نشان داده است که کارایی حذف مرحله ای در کارخانه های تصفیه ای بیش از 99 درصد است، فاضلاب دارای غلظت های هورمونی غیر ایمن می باشند(چیمریان و همکاران 2007). نتایج بدست امده توسط سیچمیرانو همکاران(2007) نشان داده است که فرایند های درمانی از محیط های رشد معلق (فاضلاب فعال) استفاده می کنند و در حذف استروژن ها از فاضلاب موثر تر از بیو فیلم های استایتک هستند(بستر های آکنده). لیو و همکاران(2009) یک مروری را بر روی استروژن ها و اندروژن ها در فاضلاب swwtp در کشور های مختلف انجام داده اند. مرور ان ها نشان داده است که امریکا دارای بیشترین غلظت اندرو استرودیون ها می باشد(بیش از 7720 نانوگرم بر لیتر) و غلظت های T مشابه با موردی است که در کانادا مشاهده شده است و غلظت های استروزن بالاتر از 49، 20 و 140 نانوگرم بر لیتر برای استرون17β-E2 ,(E1) و استرودیول (E3)بوده است. مراکز بهداشت و درمان تولید هور مون های زیادی می کنند که منجر به SWWTP به دلیل ترشح بیماران و نیز پسماند های دارویی می شود. ناکرانیک و همکاران(2010) پی برده است که یک بار حجمی از هورمون های تولید شده 92 میلی گرم در روز مطرح بوده است و این شامل بیش از 65 درصد کل بار است. استروژنیته بالقوه فاضلاب های بیمارستانی حدود 130 ng l-1 همانند 17β-E2 است. سیمیرجان و همکاران(2007) غلظت عهای بالاتر 17β-E2 را در فاضلاب در بیمارستان ها در مقایسه با دو منبع فاضلاب دیگر گزارش کرده اند. با این حال نمونه ها تحت مطالعات اندروژنی قرار گرفته اند.

علاوه بر سهم و نقش هورمون ها در محیط از فاضلاب تصفیه شده، هورمون ها به محیط از فاضلاب تصفیه نشده با جریان های ترکیبی فاضلاب و یا کاربرد بیوسلید ها به اراضی کشاورزی وارد شده اند. پلیار و همکاران(2009) به بررسی سهم CSO در بار های هورمونی در المان با جریان نمونه CSO و یک SWWTP پرداخته اند. آن ها نمونه ها را در هیدروگراف در طی 11 سیل جمع اوری کرده و بار های ,17α-ethinylestradiol (EE2) 17β-E2 و E1 را به ترتیب بیش از 122، 78 و 274 میلی گرم در هر رویداد اندازه گیری کردند. غلظت متوسط استروژن در جریان در این رویداد ها ca 5–6 ng l-1 برای EE2 و 17β-E2 a وnd E1 بوده است.

لاندکون و همکاران(2010) مرور منابعی را برای شناسایی غلظت های مواد شیمیایی در بیو سولید ها یا مواد زیست جامد انجام دادند و استروژن های شناسایی شده در بیو سولید ها شامل E1وEE2, 17β-E2 با بازه 0.42-17، 0.31-49 و 150 میکرو گرم بر کیلوگرم و میانکین 4.01، 13.5 و 10.9 میلی گرم بر کیلوکرم بوده است. در 1998 میلادی، سازمان حفاظت محیط زیست نشان داده است که 2.8 میلیون تن بیو سولید به کار برده شده ست و براورد شده است که تا 2010، بیش از 8.2 میلیون تن ماده خشک را می توان به کار برد. از این روی در سال 2010، میانگین 0.23 تن استروژن وارد محیط از بیو سولید ها یا زباله های جامد شده است. ماکزیمم غلظت رواناب از خاک معمولا به ترتیب شامل 0.01، 0.03 و 0.24 میکرو گرم بر لیتر بوده است و E1 نیز فرار ترین هورمون و EE2 غیر فرار ترین هورمون بوده است.

هورمون های تیروییدی نیز توسط محور HPG کنترل می شوند. در ماهی ها، اثر اصلی هورمون های تیروییدی، بر روی تنظیم رشد و نمو است. با این حال اثرات بر روی تولید مثل نیز وجود دارد. برای مثالف تریدترونین(T3، متابولیزه شده از تیروکسین) مشابه با گنادوتروپین ها عمل کرده و موجب تحریک استردونز(سیر و ایلز 1996) می شود. گیرنده های تیروییدی در ماهی ها دراوایل دوره رشد از طریق هورمون های استروییدی برون زا تحریک می شوند(جانز 2009 ب)

اثرات هورمو ها بر روی مراحل اولیه رشد

الاینده های بسیاری وجود دارند که به عنوان ترکیبات اندوکرینی فعال در نظر گرفته شده و یا دارای فعالیت اندروژنیک هستند. برای بررسی این موضوعف مطالعات به بررسی تست اثرات هورمون های استروییدی انواع ازاد شده از طریق SWTTP یا CAFO پرداخته اند. جداول 3و 4، مقالات فوق را نشان می دهند

اثرات استروژن ها

اثرات مختلف مواجهه استروزن شامل افزایش رشد غده، اسپرماتوژنز، و باروری؛ تغییرات پاتولوژیک در غدد جنسی؛ کاهش خصوصیات ثانویه جنس نر ؛ و نسبت جنسی زن می باشد(فیبلی و همکاران 2007). بر اساس اثرات مادگی، مواجهه استروژن نیز موجب تحریک پاسخ ها در بیان ژن های مربوط به فرایند های فیزیولوژیگ به جای تولید مثل بوده است(هورمون های رشد و فاکتور رشد ، فیلی 2007).

پیش ساز پروتئین زرده، VTG، مجموعه فسفولیپوپروتین ناشی از E2 که رشد تخمک است و در تامین انرژی لارو (دولین و ناگاهاما، 2002) استفاده می شود. با توجه به کنترل استروژن از VTG، سطوح این پروتئین یافت شده است به عنوان یک نشانگر موثر برای قرار گرفتن در معرض استروژن در ماهی. بسیاری از مقالات مرور شده در این مقاله القایی VTG عنوان یک نشانگر قرار گرفتن در معرض استروژن و پاسخ استفاده می شود، و بسیاری از القای VTG در غلظت محیط زیست مربوط E1، E2 پیدا شده است.(باگرز و همکاران 2006 ب، فتسک و همکاران 2005، هالبگ و همکاران 2006ف لانگ و همکاران 2001، لیائو و همکاران 2009، ارن و همکاران 2003،). به علاوه، تیلرو و همکاران(1999) تحریک این پروتین حساس تر از تغییرات در نسبت های جنسی 17β-E2 است. به طور مشابه، هلاچ و همکاران 2006 پی برده اند که وقتی که گور خر ماهی در معرض استروژن قرار گرفت تغییرات در VTG حساس تر از تغییرات در نسبت جنسی بود

اگر چه VTG به عنوان یک نشانگر زیستی در استروژن های ماهی نشان داده شده است، تغییرات در پاسخ های این پروتین مربوط به تغییرات در تفاوت های جنسی در سن و گونه است. مواجهه با β-E217 و E1 که نتیجه آن افزایش وابسته به دوز در پلاسما VTG در هیچگونه برآمدگی نادان نر بالغ (Panter و همکاران، 1998)، و اثرات مشابه در مراحل اولیه زندگی مشاهده شد (تایلر و همکاران، 1999). با این حال، در یک مطالعه توسط لیائو و همکاران (2009) گمد بزرگسالان (rarus Gobiocypris) که با استفاده از القای VTG عنوان یک نشانگر قرار گرفتن در معرض استروژن حساس تر از لارو و بچه ماهی بودند. این نیز در یک مطالعه مشابه با گورخرماهی دیده شد (برایون و همکاران، 2004). لیائو و همکاران (2009) این فرضیه را که این ممکن است به دلیل بیان بالاتر در بزرگسالان از مراحل زندگی پیش از آن تایید می کند.

بسیاری از مطالعات اثبات کرده اند که حساس ترین نقطه زمانی برای مواجهه با هورمون در ماهی در طی تمایز جنسی است(لیائو و همکاران 2009ف ناک و سنگر 2004). یک مثال از این بهبود حساسیت، تغییرات سلولی ناشی از مواجهه هورمون در طی این دوره است(دلوین و ناگاهام 2002، لانگ و همکاران 2001). دوره های زمانی حساس در میان کونه های ماهی مختلف متغیر است و از این روی داشتن دانش در مورد زیست شناسی رشدی گونه ها مهم باشد(ماگر و همکاران 2000). وقتی که در معرض هورمون ها در طی دوره حساس قرار

بگیرند آن ها ممکن است حساسیت بیشتری را به تحریک VTG نشان دهند.(هلبک(و همکاران 2004 الف، لیائو و همکاران 2009).

توسعه و رشد بین جنسی یک نقطه نهایی است که مربوط به ارزیابی ماده شدن نر ها در برابر مواجهه با استروژن است. اغلب ماهی نر زمانی دو جنسه است که هر دو بافت تخمدان و بیضه موجود باشد. این پدیده به طور طبیعی در ماهی های استخوانی رخ داده و می تواند در گروه های شاهد در برخی از ماهی های استخوانی و شاهد نیز حاضر باشد(خالبک و همکاران 2004 الف و ب). دو جنسگی دارای شیوع بالایی در جمعیت های ماهی مواجهه با غلظت های محیطی استروژن ها ($33.5\ ng\ E_2\ l^{-1}$) در طی تفکیک جنسی در مقایسه با جمعیت های مرجع است(هیرای و همکاران 2006).

نسبت جنسی دارای چولگی در مطالعات مختلف پس از مواجهه ماهی ها در برابر استروژن و لارو ها گزارش شده است. یک مواجهه 40 روزه به غلظت های محیطی $EE_2\ (1\ ng\ l^{-1})$ منجر به تغییرات معنی داری در جمعیت های گور خر ماهی به سمت ماده شد به طوری که معکوس یاوارو.نکی جنسی پس از مواجهه با $2\ ng\ l^{-1}$(ارن و همکاران 2003) تعیین شده است. این غلظت ها را می توان در محیط نیز یافت که موجب افزایش نگرانی برای جمعیت ماهی ها در معرض این هورمون سنتتیک شده است.

همراه با نقاط انتهای یمطرح شده در بالا، یک سری نقاط انتهایی غیر تولید مثلی وجوددارند که برای ارزیابی مواجهه استروژن در ماهی های جوان استفاده می شوند. سرعت رشد لارو پس از مواجهه EE2 کاهش می یابد(لانگ 2001). اختلال در تنظیم و تعادل انرژی در طی رشد به سمت سنتز VTG بر بقا اثر دارد(ئان الر و همکاران 2002) زیر کاهش رشد با کاهش تناسب ارتباط دارد.

به طور خلاصه مطالعات زیادی بر روی اثرات مختل کننده اندوکرین استروژن در ماهی ها انجام شده است. اگرچه برخی از این کار ها بر مراحل اولیه رشد ماهی ها متمرکز بوده است بسیاری از مطالعات از غلظت های پایین استروزن بهره برده اند. این مسئله برای E2 بسیار صادق است. بر اساس این مطالعات بدیهی است که بیشتر اثرات در سطحی بالاتر از محیط رخ می دهند. شواهد نشان می تهد که برخی از پاسخ ها به استروژن زمانی برگشت پذیر هستد که مواجهه به استروژن افزایش یابد و این شامل اثرات معکوس بر روی توسعه غده، ماده شدن و VTGدارد(فرنسک و همکاران 2005، هالشبگ و همکاران 2004 الف، ب هیل و و جانز 2003). با

این حال افزایش بار استروژن های ازاد شده به اکوسیستم های ابی توسط SWTTP و CAFO گزارش شده و به این ترتیب ماهی هادر برابر طیف وسیعی از هورمون ها قرار گرفته است. پاروت و باولی(2005) نشان داده است که مواجهه بلند مدت به $0.32\ ng\ l^{-1}\ EE_2$ منجر به ماده شدن و کاهش موفقیت جنسی می شود. این اثرات سطح جمعیتی از دیدگاه محیطی مهم هستند و تحقیقات بیشتری برای بررسی مکانیسم ها لازم است که از طریق آن به استروژن های محیطی پاسخ می دهند.

اثرات اندروژن ها

همانند استروژن ها، اندروژن ها منجر به تغییراتی در رشد و نمو، و نیز تغییرات در مورفولوژی تیروید می شوند(جابلیتک و تیلر 2003، لیون 2007). همان طور که گفته شد ، تحریک VTG یک نشانگر فعال مواجهه وابسته به دوز استروژن می باشد. این ناشی از اندروژن ها می باشد و از این روی پاسخ اصلی در مقایسه با استروژن ها متغیر است. برای مثال، هالبچ و همکاران(2006) تحریک VTG را پس از مواجهه 17β $\geq 193\ ng\ l^{-1}$ در $\geq 9.7\ ng\ l^{-1}$ وجود دارد. از این روی مطالعات دیگری روند تغییرات کاهش VTG را نشان داده اند. این تفاوت می توان ناشی از اروماتیزاسیون اندروزن ها باشد نه مواردی که در بالا گفته شد.

مشابه با ارزیابی استروژن، بافت شناسی گناد ها را می توان برای ارزیابی اثرات مواجهه اندروژن استفاده شود. برخی از اندروژن ها تولید ماهی های دو جنسه در زمانی می کنند که در مراحل اولیه اعمال شود. برای مثال، کاگر و همکاران(2000) نشان داده است که لارو مادکا، غده ها پس از یک هفته تا $100\ \mu g\ l^{-1}$ توسعه یافته است. با این حال تغییر در بافت شناسی بسته به درجه اندروژن متغیر است. چون اروماتاز ، هورمون های استروییدی اندروژنی را به استروژنم تبدیل می کند، مواجهه با اندروژن 17α-methyltestosterone, MT می تواند موجب تحریک اثر ماده کننده می شود(بیضه و تخمدانف سکی و همکاران 2004). بخش عظیمی از گور خر ماهی ها پس از 40روز مواجهه با 1000 نانوگرم بر لیتر MT گزارش شده است و از این روی وارونگی جنسی کامل به سمت نر ها در زمانی وجود دارد که در معرض $26–1000\ ng\ l^{-1}\ MT$ قرار گیرد(ارن و همکاران 2003). با این حال، مطالعات توسط هالبچ و همکاران(2004) علایم ماده و نر سازی را در زمان تحلیل بافت شناسی غده پس از مواجهه به مداکا برای غلظت MT نشان داده اند و از این روی این مطالعات نشان دهنده اهمیت بررسی پاسخ ماهی های مختلف به هورمون های استروییدی است

همانند مواجه استروژنف اثرات غیر تولید مثلی با مواجهه اندروژن در ماهی های جوان مشاهده شده است(لانک و همکاران 2001). مواجهه اندروژن موجب افزایش رشد در نر ها شده و موجب کاهش رشد در مواجهه در معرض 11-ketotestosterone $0.01–1.0\ mg\ l^{-1}$ به مدت 96 ساعت شده است(لیون و همکاران 2007). همین مطالعه نشان داده است که مواجهه اندروزن موجب تغییراتی در طیف وسیعی از فعالیت های درون ریز از جمله تیرویید می شود. هایپرتروفی تیرویید ناشی از تغییرات در سطوح T3 شده و اثرات زیادی بر روی ارگانیسم ها به دلیل نقش آن در رشد اندام ها دارد(لیون و همکاران 2007). این مکانیسم عمل نیازمند تحقیقات بیشتری است زیرا بسیاری از مطالعات بر اختلال تیرویید پس از مواجهه اندروژن در مراحل اولیه تاکید ندارد

نتیجه گیری و توصیه هایی برای تحقیقات اینده

اگرچه شواهد مربوط به مطالعات بررسی شده اشاره به مکانیسم های مشابه عمل هورمون استروییدی در اوایل زندگی ماهی ها همانند ماهی های بزرگ سال دارد، تحقیقاتب بیشتری در این زمینه لازم است. در حال حاضر هنوز اطلاعات کافی در خصوص مکانیسم های دقیق در اختلال رشد غدد جنسی و نیز تمایز جنسی پس از مواجهه با استروژن یا اندروژن وچود ندارد. و در عین حال مکانیسم های مربوطه نوع کونه ها و شرایط جنسی و محیطی نیز ازعوامل مهم هستند. به علاوه، تعداد کمی از مطالعات در شرایط محیطی واقعی انجام شده اند. به نظر ما، بیشتر مطالعات مفید در شرایط مواجهه انجام شده اند(مواد شیمیایی در ترکیب و غلظت های با طول و زمان متغیر) و از این روی افزودن نمونه های بیشتر از جمعیت ماهی های استخوانی مهم تر از افزایش تعداد تکرار و نیز تست ماهیان در دو دوره زمانی است.

ارزیابی اثرات ترکیبی ذاتا سخت بوده و با پیچیدگی های زیادی همره هستند با این حال محدود به سرعت تغییرات در ازمایش و دانش کم در تعامل ترکیبی هورمون ها نمی باشند. یک مثال خوب از پیجیدگی های مربوط ب ترکیبات هورمون VTG موجود است و زابلک (2009) افزایش تحریک VTG را در مراحل اولیه ترکیب $17\beta\text{-}E_2$ و T گزارش کرده اند. نسبت جنسی دارای چولگی در مطالعات مختلف پس از مواجهه ماهی ها در برابر استروژن و لارو ها گزارش شده است. یک مواجهه 40 روزه به غلظت های محیطی $EE_2\ (1\ ng\ l^{-1})$ منجر به تغییرات معنی داری در جمعیت های گور خر ماهی به سمت ماده شد به طوری که معکوس یاوارو.نکی جنسی پس از مواجهه با $2\ ng\ l^{-1}$ (ارن و همکاران 2003) تعیین شده است. این غلظت ها را می توان در محیط نیز

یافت که موجب افزایش نگرانی برای جمعیت ماهی ها در معرض این هورمون سنتتیک شده است (هالگ و همکاران 2004 ب). در زمان بررسی یافته های مربوط به اثرات هوورمونی روی ماهی فرال، دوره های قبلی ترکیب استروژن و اندروژن نیز از اهمیت زیادی برخوردار بوده است.

وقتی که مواجهه محیطی به هورمون ها به صورت ترکیبی باشد، که یک مورد غالب است اثراتی نظیر کاهش رشد و تولید مثل مشاهده شده است(جابلیتک و همکاران 2002، پیترز و همکاران 2010). اگرچه بسیاری از عوامل محیطی (از جمله دما) به تغییرات در رشد، شرایط تولید مثل جنسی و نسبت جنسی اثر کمک می کند، بسیاری از مطلاعات بررسی شده شواهدی را ارایه می کند که از علایم مواجهه هورمونی است. ان ها نقاط پایانی مربوط به موفقیت کلی موجود بوده و با اثرات هورمونی مسائل سطح جمعیت ارتباط دارد.

تحقیقات جدیدی نیاز است که امکان ارزیابی کارامد تر و بهتر و تفسیر اثرات را به دلیل ترکیبات هورمونی می دهد. اندازه گیری اثرات بر روی نسبت های جمسی بایستی ساده باشد و در عین حال امکان ارزیابی اثرات سطح جمعیت را بدهد. با این حال نشانگر های ژنتیکی جنسیت در بسیاری از گونه های ماهی کشف نشده است. یک سری از استثنا ها نظیر ماهی قزل آلا شینوک (تشوریتا؛ دولین و همکاران، 1991)، مداکای ژاپنی، ماهی گپی (پلیگا رتیکولاتا. خو و همکاران، 2003) (ماتسودا و همکاران، 1997)، ایو (Plecoglossus altivelis؛ واتانابه و همکاران، 2004) و سه خاردار (Gasterosteus aculeatus، کریفیت 2000) در این رابطه وجود دارد. داشتن یک نشانگر جنسی به عنوان یک روش ساده و اسان برای نسبت های جنسی، موجب صرفه جویی در زمان و هزینه می شود. این تست ها برای مدل های ماهی های سم شناسی نظیر گور خر ماهی و ماهی سر گنده لازم است. یک مثال خوب از این مدل، سویه مداکای ژاپنی است که در ان ماهیان نر، از ماده های ژنتیکی از نظر لوپور ها در نرها و نه ماده ها متمایز هستند

به طور خلاصه، تغییرات مشهودی در پاسخ به هورمون های استروییدی بسته به عواملی نظیر گونه ماهی، زمان، و مدت زمان مواجهه، غلظت و هورمون های تست شده گزارش شده است. در رابطه با استروژن ها، به خصوص EE_2 و $17\beta\text{-}E_2$ شواهدی وجود دارد که نشان دهنده ماده شدن تغییرات در رشد بیضه ها و تحریک رشد VTG است(جدول 3). در برخی از گونه ها این پاسخ ها برگشت پذیر هستند به خصوص زمانی که به اب زلال برای دوره زمانی برگشت پذیر باشند. مطالعات کمی در خصوص اثرات اندروژن ها در ماهی موجود است. بر اساس این

مطالعات، شواهد نشان می دهد که هورمون های نر موجب نسبت های چولگی جنسی به سمت نر ها و تغییر رشد غده ها(جدول 4) می شود.

تحقیقات بیشتری برای بررسی طیف وسیعی از گونه های ماهی های استخوانی برای تعیین بهتر هورمون های استروییدی درو ریز و اثرات بر روی هورمون های برون ریز بر روی تمایز جنسی لازم است. تحقیقات آینده بایستی ه بررسی اثر متغیر های زیست محیطی بر روی استدیوژنز، استروییدها در بافت ها و تفاوت ها در اثرات قبل و پس از تمایز غده بپردازند. مکانیسم های بسیاری در ر ابطه با پاسخ های استروییدی وجود دارد. ترکیب اطلاعات در مورد عملکرد اندوکرین و اثرات هورمون های استروییدی بر روی گیرنده ها و بیان ژن می تواند به بررسی نحوه عمل هورمون های محیطی کمک کند. با این خال، ارزیابی اثرات سطح جمعیت این مواجهه ها سخت خواهد بود. ما یک نقطه شروع خوب را برای این منظور کسب کرده ایم باین حال اطلاعات و کار های بیشتری برای توسعه روش های ساده تر جهت ارزیابی ارثرات هورمون ها در ماهی های استخوانی و شناسایی تهدید بالقوه برای جمعیت ماهی لازم است.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی